


**PRESERVAÇÃO
DA FERTILIDADE
EM DOENTES
ONCOLÓGICOS**







As alterações na fertilidade são um potencial efeito adverso associado à doença oncológica e sobretudo aos tratamentos para a combater. No que concerne à terapêutica antineoplásica, diversos agentes estão associados a um risco moderado ou elevado de toxicidade ao nível da função reprodutora, tanto na mulher como no homem. Os avanços consideráveis ao nível do diagnóstico e tratamento da doença oncológica e o aumento da incidência desta em adolescentes e jovens adultos contribuem para um número crescente de sobreviventes de cancro em idade reprodutiva. Esta nova realidade implica focar a atenção dos médicos, em particular dos oncologistas, para aspectos relacionados com a qualidade de vida na sobrevivência, nos quais se inclui a fertilidade futura.

Em Portugal, a criopreservação de gâmetas masculinos vem sendo praticada há largos anos. A preservação da fertilidade feminina, bastante mais complexa, iniciou-se em 2010, no Serviço de Reprodução Humana do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) tendo em 2013 sido criado o Centro de Preservação da Fertilidade desta instituição hospitalar, dotado de instalações especificamente dedicadas a esta atividade multidisciplinar.

1. PORQUÊ PRESERVAR A FERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS?

1.1 Relevância da oncofertilidade no contexto atual

6

7

1.2 Risco de infertilidade em doentes oncológicos

Fertilidade em sobreviventes de doença oncológica

Potencial reprodutivo e marcadores de (in) fertilidade

Fatores de risco para infertilidade em doentes oncológicos

Risco de infertilidade associada à doença oncológica

Risco de infertilidade associada aos tratamentos da doença oncológica

7

2. COMO PRESERVAR A FERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS?

2.1 Preservar a fertilidade: em que doentes e quando?

12

13

2.2 Técnicas de preservação da fertilidade no homem

Criopreservação de esperma

Criopreservação de tecido testicular

14

2.3 Técnicas de preservação da fertilidade na mulher

17

2.3.1 TÉCNICAS ESTABELECIDAS

Criopreservação de embriões

Criopreservação de ovócitos

2.3.2 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

Criopreservação de tecido ovárico

21

2.3.3 COMPARAÇÃO DAS TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA

24

2.3.4 OUTRAS PRÁTICAS

24

Ooforopexia ou transposição ovárica

Administração de agonistas da GnRH

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

1. Qual o momento ideal para discutir com os doentes oncológicos a possibilidade de preservarem a sua fertilidade?
2. Se referenciar um doente para o Centro de Preservação da Fertilidade, que técnicas estão disponíveis?
3. Em que consiste a consulta de preservação da fertilidade?
4. Como devo proceder para referenciar um doente oncológico para uma consulta de preservação da fertilidade?
5. Existem orientações, nacionais ou internacionais, sobre a preservação da fertilidade em doentes oncológicos?
6. Quais as técnicas de preservação da fertilidade atualmente consideradas como prática médica estabelecida?
7. Quais as técnicas de preservação da fertilidade que são ainda consideradas experimentais?
8. As técnicas de preservação da fertilidade podem, de alguma forma, interferir no tratamento da doença oncológica?
9. Para que um doente possa preservar a sua fertilidade é necessário adiar o início dos tratamentos da doença oncológica?
10. Quais os custos associados às várias técnicas de preservação da fertilidade?
11. Que técnicas de preservação da fertilidade estão disponíveis para doentes oncológicos na pré-puberdade?
12. Que técnicas de preservação da fertilidade estão disponíveis para doentes com tumores hormono-dependentes?
13. Em doentes oncológicos nos quais é urgente iniciar tratamento, quais as opções de preservação da fertilidade disponíveis?
14. Existe um risco aumentado de doença oncológica e/ou malformações congénitas na descendência de doentes oncológicos?
15. Quanto tempo se deve aguardar para tentar iniciar uma gravidez/a conceção, depois de terminarem os tratamentos da doença oncológica?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Orientações clínicas
Livros online
Artigos de revisão

ANEXOS

ANEXO I • Compilação de ferramentas para apoio à identificação do risco de infertilidade.

ANEXO II • Compilação de orientações clínicas internacionais sobre a preservação da fertilidade em doentes oncológicos.

ANEXO III A • Categorização do risco de amenorreia permanente em mulheres tratadas com regimes modernos de quimioterapia e radioterapia (ASCO, 2013).

ANEXO III B • Categorização do risco de azoospermia em homens tratados com regimes modernos de quimioterapia e radioterapia (ASCO, 2013).

ANEXO IV • Tabela comparativa das várias técnicas de preservação da fertilidade na mulher.

**PORQUÊ PRESERVAR
A FERTILIDADE EM DOENTES
ONCOLÓGICOS?**

1



1.1 Relevância da oncofertilidade no contexto atual

As alterações na fertilidade são um potencial efeito adverso associado à doença oncológica e/ou aos tratamentos ministrados. No que diz respeito à terapêutica antineoplásica, diversos agentes, como os alquilantes, estão associados a um risco moderado ou elevado de toxicidade ao nível da função reprodutora, quer na mulher quer no homem. Paralelamente, os avanços consideráveis ao nível do diagnóstico e tratamento da doença oncológica e o aumento da sua incidência em adolescentes e jovens adultos, contribuem para um número crescente de sobreviventes de cancro em idade reprodutiva. Os diagnósticos mais comuns em indivíduos jovens incluem melanoma, linfomas, leucemias e carcinomas da mama, do colo do útero e do testículo. De entre as mulheres diagnosticadas com cancro da mama e ginecológico, até 15% e 43%, respetivamente, têm idade inferior a 45 anos. Os homens em idade reprodutiva são frequentemente confrontados com linfoma Hodgkin e cancro testicular e, neste último, representam 90% dos novos casos. Doenças hemato-oncológicas, como as leucemias e linfomas, são frequentes em crianças e adultos jovens (Knopman et al., 2010). Desta forma, torna-se imperativo focar as atenções em aspetos relacionados com a qualidade de vida na sobrevivência, nos quais se inclui a fertilidade futura. Diversos estudos indicam que as discussões sobre fertilidade e preservação da fertilidade são da maior importância para os doentes oncológicos (Burns e Boudreau e Panepinto, 2006; Schover et al., 1999). A oncofertilidade surge, neste contexto, como uma nova área clínica de intervenção multidisciplinar que pretende ir ao encontro das necessidades dos doentes oncológicos, relativas ao seu potencial reprodutivo (Woodruff, 2010).

Burns KC, Boudreau C, Panepinto JA. Attitudes regarding fertility preservation in female adolescent cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28(6):350-354.

Knopman JM, Papadopoulos EB, Grifo JA, Fino ME, Noyes N. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncol* 2010; 11: 490-98.

Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer: a pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer.* 1999; 86(4):697-709.

Woodruff TK. The Oncofertility Consortium - addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 August; 7(8): 466-475.

1.2 Risco de infertilidade em doentes oncológicos

1.2.1 FERTILIDADE EM SOBREVIVENTES DE DOENÇA ONCOLÓGICA

Diversos estudos epidemiológicos internacionais (Green et al., 2010; Green et al., 2009; Madanat et al., 2008; Schover, 2008) investigaram a fertilidade de sobreviventes de doença oncológica, face a controlos saudáveis, e demonstraram que a probabilidade destes doentes produzirem descendência é significativamente inferior, quer em homens quer em mulheres. No caso concreto da mulher sobrevivente de doença oncológica, observa-se ainda a ocorrência de falência ovárica aguda e uma incidência aumentada de menopausa precoce (Green et al., 2009).

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2677-85.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):332-9

Madanat LM, Malila N, Dyba T, Hakulinen T, Sankila R, Boice JD Jr, Lahteenmaki PM. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-based study. *Int J Cancer*. 2008; 123: 2891-2898.

Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 753-758.

1.2.2 POTENCIAL REPRODUTIVO E MARCADORES DE (IN)FERTILIDADE

No homem, o potencial reprodutivo está diretamente relacionado com a espermatogênese, pelo que os principais indicadores para avaliação da fertilidade masculina são a quantidade e qualidade do esperma produzido, avaliadas por meio da realização de um espermograma.

Na mulher, a fertilidade depende do normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise e ainda de um útero funcionante e de uma função ovárica normal. Esta função ovárica está diretamente relacionada com a denominada reserva ovárica (RO), i.e. o *pool* de folículos primordiais remanescente no ovário num determinado momento (Partridge et al., 2010). Este *pool* é limitado e diminui fisiologicamente com a idade, atingindo um mínimo na altura da menopausa, sendo ainda afetado por diversos fatores externos como a terapêutica antineoplásica ou a radioterapia. Tradicionalmente, a existência e regularidade de períodos menstruais têm sido usadas como indicadores da fertilidade feminina e, de forma inversa, a amenorreia como identificadora de infertilidade. No entanto, a ausência de períodos menstruais revela-se um marcador pouco fiável, uma vez que só deteta o declínio da função ovárica numa fase terminal e porque a presença de ciclos menstruais, mesmo regulares, não exclui a existência de danos sub-clínicos no ovário (Donnez e Kim, 2011). Neste sentido, preconiza-se que, na avaliação da (in)fertilidade feminina, sejam utilizados marcadores da RO pois identificam, com maior sensibilidade, falência ovárica fisiológica ou induzida (Domingues e Rocha e Serafini, 2010). Os testes de RO incluem marcadores hormonais e ecográficos. De entre os vários marcadores, destacam-se a Hormona Anti-Mülleriana (HAM), hormona produzida pelas células da granulosa dos folículos em desenvolvimento, e a Contagem de Folículos Antrais (CFA), marcador ecográfico da RO, pois ambos se correlacionam fortemente com a RO e depleção folicular precoce, sendo apontados como úteis na deteção da RO diminuída após terapêutica antineoplásica (Partridge et al., 2010; Donnez e Kim, 2011; Hansen et al., 2011).

Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. 2010; 94(2):638-44.

Donnez J, Kim S. Principles and practice of fertility preservation. Cambridge University Press. 2011. ISBN: 9780521196956.

Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstetr Gynecol*. 2010; 22:271-76.

Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):170-5.

1.2.3 FATORES DE RISCO PARA INFERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS

No doente oncológico, a fertilidade futura é influenciada por um conjunto de fatores que poderemos organizar em três grandes grupos: fatores relacionados com o próprio doente, fatores relacionados com os tratamentos realizados ou a realizar e ainda, no caso do homem, o tipo de doença oncológica (tabela 1).

TABELA 1. FATORES INFLUENCIADORES DA FERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS.

GRUPO DE FATORES	MULHER	HOMEM
Fatores relacionados com o doente	Idade Fertilidade inicial	Idade (-) Fertilidade inicial
Fatores relacionados com os tratamentos da doença oncológica	Fatores genéticos (?) Tipo, dose e duração do tratamento antineoplásico Localização e dose da radioterapia Área de cirurgia	Tipo e dose cumulativa dos fármacos antineoplásicos Localização e dose da radioterapia Área de cirurgia
Fatores relacionados com a doença oncológica		Tipo de doença oncológica

Na mulher, o fator idade é muito relevante uma vez que o seu potencial reprodutivo diminui de forma fisiológica com o envelhecimento, como já referido. Também a fertilidade à altura do diagnóstico é condicionadora da fertilidade futura, quer na mulher quer no homem. Alguns estudos indicam que a toxicidade gonadal associada à terapêutica antineoplásica, em mulheres com doença oncológica, pode ainda ser influenciada pela suscetibilidade genética (Su et al., 2010). No que diz respeito aos fatores relacionados com os tratamentos, sabe-se que determinados grupos de fármacos antineoplásicos, como os agentes alquilantes, estão associados a um maior risco de infertilidade futura, ao passo que para outros o risco é muito baixo ou mesmo inexistente. O risco está ainda dependente, para o mesmo fármaco, da dose total administrada. Relativamente ao risco de infertilidade associada à radioterapia, verifica-se maior risco quando há irradiação hipofisária ou pélvica. Mais uma vez os efeitos são dose-dependentes, sendo que doses fracionadas têm geralmente menor toxicidade.

Finalmente, o local de cirurgia é, obviamente, um fator relevante, na medida em que algumas cirurgias dos aparelhos reprodutores masculino e feminino influenciam a fertilidade, podendo mesmo ser esterilizantes. No homem será ainda necessário considerar a influência do tipo de doença oncológica.

Su HI, Sammel MD, Velders L, Horn M, Stankiewicz C, Matro J, Gracia CR, Green J, DeMichele A. Association of cyclophosphamide drug-metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy-related ovarian failure in breast cancer survivors. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):645-54.

1.2.4. RISCO DE INFERTILIDADE ASSOCIADA À DOENÇA ONCOLÓGICA

No que diz respeito à fertilidade feminina, o impacto da doença oncológica parece ser mínimo ou mesmo inexistente (Levin e Almog, 2013). No homem, no entanto, alguns tipos de doença oncológica, como o cancro do testículo e o linfoma Hodgkin, implicam, por si só, contagens mais baixas de espermatozoides, mesmo antes de iniciar tratamentos (van Casteren, 2010). Este efeito é mediado por mecanismos imunológicos ou citotóxicos, ainda não completamente esclarecidos (Knopman, 2010).

Knopman JM, Papadopoulos EB, Grifo JA, Fino ME, Noyes N. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncol* 2010; 11: 490-98.

Levin I, Almog B. Effect of cancer on ovarian function in patients undergoing in vitro fertilization for fertility preservation: a reappraisal. *Curr Oncol*. 2013 Feb;20(1):e1-3. doi: 10.3747/co.20.1193.

van Casteren NJ, Boellaard WP, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *Int J Androl*. 2010;33:73-9.

1.2.5. RISCO DE INFERTILIDADE ASSOCIADA AOS TRATAMENTOS DA DOENÇA ONCOLÓGICA

MECANISMOS

Relativamente ao impacto dos vários tratamentos da doença oncológica, sabe-se que poderão influenciar a fertilidade por meio de um ou mais dos seguintes mecanismos (Bahadur, 2000; Fleischer, Vollenhoven e Weston, 2011, Meistrich, 2009):

Gonadotoxicidade direta, quando ocorre lesão direta do ovário ou do epitélio seminífero no testículo; este mecanismo intervém no efeito dos agentes antineoplásicos alquilantes ou da radioterapia pélvica;

Gonadotoxicidade indireta, quando as alterações são ao nível do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, como poderá acontecer após radioterapia craniana;

Alterações ao nível da função uterina, na mulher, e das **funções erétil ou ejaculatória**, no homem, que podem ser causadas por irradiação pélvica ou por alguns tipos de cirurgia do aparelho reprodutor, feminino ou masculino.

Bahadur G. Fertility issues for cancer patients. *Mol Cell End* 169 : 117-122. 2010

Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Apr;66(4):248-54. doi: 10.1097/OGX.0b013e318224e97b.

Meistrich M.L. Male Gonadal Toxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 August ; 53(2): 261-266.

No caso específico da terapêutica antineoplásica, e na mulher, a toxicidade direta no ovário pode acontecer por depleção direta do *pool* folicular, i.e. da RO (ex. agentes alquilantes), mas também por efeitos a nível celular, mediados por stress oxidativo (ex. ciclofosfamida e antraciclinas) ou ainda por toxicidade vascular (ex. doxorubicina) (Ben-Aharon, 2012). No homem, os antineoplásicos causam, predominantemente, lesões no epitélio seminífero e, conseqüentemente, alterações da espermatogénese, embora possam também danificar as células de Leydig, responsáveis pela produção de testosterona. Uma vez que a sensibilidade das várias células produzidas ao longo do processo de espermatogénese é variável, o impacto está dependente do tipo de fármacos administrados e, por consequência, do tipo de células afetadas. As espermatogónias em diferenciação são extremamente sensíveis à maioria dos agentes antineoplásicos, e daí resulta uma redução transitória das contagens de esperma, ao passo que as células das fases mais terminais do processo são relativamente resistentes e, portanto, o impacto de uma determinada terapêutica pode não ser visível de imediato. Adicionalmente, os tratamentos da doença oncológica são potencialmente causadores de mutações nas células germinais do epitélio seminífero (Meistrich, 2009). A radioterapia, de uma forma geral, só é condicionadora da fertilidade quando são irradiadas as gónadas (ovário ou testículo), o eixo hipotálamo-hipófise ou o útero. Salienta-se que o epitélio germinal seminífero é extremamente sensível à radiação pelo que, mesmo em doses baixas, a radiação provoca danos funcionais significativos.

Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*. 2012; 144: 153-163.

Meistrich M. L. Male Gonadal Toxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 August ; 53(2): 261-266.

Howell S. J. , Shalet S. M. Spermatogenesis After Cancer Treatment: Damage and Recovery. *J Natl Cancer Monogr Inst* 2005;34:12-7.

CATEGORIZAÇÃO DE RISCO DA TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA E RADIOTERAPIA NA MULHER E NO HOMEM

Face ao exposto, a identificação do risco de infertilidade, em cada doente oncológico, não se revela tarefa fácil. A crescente complexidade dos tratamentos oncológicos, a utilização frequente de associações terapêuticas e o surgimento de novos fármacos antineoplásicos, para os quais não há qualquer informação sobre os efeitos na fertilidade humana, aliam-se à multiplicidade de fatores já referidos (idade, doses administradas, entre outros) e tornam a quantificação do risco, em cada doente, uma tarefa complexa e delicada.

No sentido de facilitar esta categorização de risco, em cada doente individual, diversas instituições e organismos internacionais, da área médica e não só, disponibilizam ferramentas que permitem aos clínicos recolher dados para, posteriormente, informar o doente oncológico sobre o seu risco individual. O **Anexo I** apresenta algumas dessas ferramentas, bem como as suas principais características, potencialidades, vantagens e desvantagens. A informação recolhida permitirá, ao doente e equipa clínica, fazer uma estimativa do risco de infertilidade associado aos tratamentos que vai realizar e ponderar a decisão de se submeter a alguma das técnicas de preservação da fertilidade disponíveis e que se revelem adequadas a cada caso.

Na utilização destas ferramentas, cabe ao clínico e/ou equipa analisar criticamente a informação disponibilizada, tendo em atenção aspetos como a origem da informação, o seu grau de evidência e atualidade, os indicadores de (in)fertilidade utilizados e as características dos doentes incluídos nos estudos. Só desta forma se conseguirá avaliar a sua aplicabilidade a um doente em concreto.

Nas orientações da American Society of Clinical Oncology (ASCO), atualizadas em 2013, é apresentada uma categorização do risco de infertilidade associado a diversos tratamentos da doença oncológica. Estas tabelas informam sobre o risco de efeitos na fertilidade, masculina e feminina, decorrentes de diversos tratamentos antineoplásicos e radioterapia, compilando informação de estudos que utilizaram como marcadores a produção de esperma, no homem, e a presença de amenorreia, na mulher. Esta categorização tem ainda em atenção alguns dos principais fatores influenciadores da fertilidade, nomeadamente a idade (fator muito relevante na mulher, como já referido), a dose e a duração da terapêutica antineoplásica ou a dose cumulativa de radiação. Para cada categoria de risco, a ASCO emite ainda recomendações relativas ao aconselhamento reprodutivo. Tendo em conta que as tabelas disponibilizadas pela ASCO são as de publicação mais recente e que a informação resultou de uma revisão sistemática da evidência publicada, considerou-se que seria pertinente incluir nesta brochura uma tradução/adaptação dessas tabelas (cf. **Anexo III A** e **Anexo III B**).

Novamente se salienta que todas as ferramentas apresentam limitações (cf. **Anexo I**) e, portanto, a informação que disponibilizam deverá ser cuidadosamente avaliada e interpretada.

2.



**COMO PRESERVAR
A FERTILIDADE EM DOENTES
ONCOLÓGICOS?**



2.1 Preservar a fertilidade: em que doentes e quando

Diversas orientações internacionais recentes (Loren et al., 2013; Peccatori et al., 2013; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012) recomendam que os profissionais de saúde devem referir a possibilidade de infertilidade a todos os doentes oncológicos em idade reprodutiva (e aos seus pais, no caso de crianças ou adolescentes menores). Deverão ainda estar preparados para discutir as opções de preservação da fertilidade e ou referenciar os doentes a especialistas em medicina da reprodução. Estas informações devem ser parte integrante do processo de esclarecimento e consentimento informado, antes de iniciar tratamento (Loren et al., 2013).

No **Anexo II** apresenta-se uma compilação das diversas orientações clínicas publicadas, no âmbito da preservação da fertilidade em doentes oncológicos.

As orientações da ASCO (Loren et al., 2013) sugerem que, na discussão deste tema com os doentes, sejam abordados os seguintes tópicos:

1. INFORMAÇÃO SOBRE O RISCO INDIVIDUAL

- a. Alguns tratamentos da doença oncológica podem causar infertilidade ou menopausa prematura.
- b. Na determinação do seu risco específico considerámos os seus fatores individuais (tipo de cancro, idade e tratamentos planeados).
- c. De acordo com essa informação, acreditamos que o risco específico, no seu caso, é (elevado, médio, baixo, não existe).
- d. A sua fertilidade antes do cancro poderá também influenciar o seu risco individual (discutir se relevante).

2. DISCUSSÃO DE PREOCUPAÇÕES FREQUENTES

a. Opções

- I. Existem várias opções disponíveis para preservar a fertilidade e a parentalidade após o cancro.
- II. Para o homem, a opção mais utilizada e bem-sucedida é a congelação de esperma; existem outras opções, se a congelação de esperma não for uma opção viável no seu caso.
- III. Para a mulher, as opções mais estabelecidas são a congelação de embriões e de óvulos; de notar que a lei portuguesa não permite a utilização de técnicas de PMA (Procriação Medicamente Assistida) e, portanto, a produção de embriões, fora do contexto da infertilidade. Existem outras opções, experimentais, se estas não forem opções viáveis no seu caso.
- IV. Se pretender ter mais informação poderá ser feita referenciação para consulta com um especialista em medicina reprodutiva.

b. Tempo

- I. A questão tempo é essencial; os tratamentos para preservação da fertilidade devem ser realizados antes de iniciar a quimioterapia e/ou radioterapia.
- II. No caso do homem, a colheita e congelamento de esperma podem ser realizadas de forma rápida e repetidas a cada 24h, enquanto seja necessário.
- III. Na mulher, a preservação da fertilidade poderá demorar 2 a 3 semanas, no caso das técnicas estabelecidas; no entanto, algumas opções experimentais poderão ser realizadas mais rapidamente e, por isso, a referência ao especialista em reprodução é importante.

C. Riscos associados à gravidez e filhos após o cancro

- I. Muitas doentes preocupam-se com a segurança de uma gravidez após o cancro. Os dados são limitados, mas não parece haver um risco aumentado de recorrência associado às técnicas de preservação da fertilidade ou à gravidez, mesmo em tumores hormono-dependentes.
- II. De igual modo, muitos doentes têm preocupações relacionadas com o risco de transmitirem o cancro à descendência. À exceção das síndromas genéticas hereditárias e da exposição *in utero* a alguns tratamentos de quimioterapia, não há qualquer evidência de que a história de cancro, tratamento do cancro ou intervenções na área da fertilidade, aumentem o risco de cancro ou anomalias congénitas na descendência.

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kestic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1214-23.

2.2 Técnicas de preservação da fertilidade no homem

Criopreservação de esperma

As amostras de esperma, obtidas por masturbação, biópsia testicular ou eletroejaculação, são criopreservadas. Posteriormente, quando o doente assim o pretender, o esperma poderá ser usado para a criação de embriões, por inseminação intra-uterina (IIU), fertilização in-vitro (FIV) ou injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Classificação

Técnica Estabelecida.

Indicações

PARA QUEM: Homens e jovens na pós-puberdade.

QUANDO: Antes de iniciar os tratamentos potencialmente gonadotóxicos.

Taxas de sucesso

A taxa de gravidez é variável e depende, entre outros fatores, da técnica de fecundação utilizada. Há centros que relatam taxas de gravidez, por ciclo, de 40 a 50%, com a utilização de esperma criopreservado de sobreviventes de doença oncológica e recorrendo a técnicas de FIV/ICSI (Selk et al., 2009; van Casteren et al., 2008).

Selk A, Belej-Rak T, Shapiro H, Greenblatt E. Use of an oncology sperm bank: a Canadian experience. *Can Urol Assoc J.* 2009 Jun;3(3):219-222.

van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2245-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.055. Epub 2008 Jan 14.

Riscos para o homem

Não existe qualquer risco associado a esta técnica.

Riscos para a descendência

Os tratamentos da doença oncológica são potencialmente causadores de mutações nas células germinais do epitélio seminífero. No entanto, os dados atualmente disponíveis indicam que não há um risco aumentado de malformações congénitas ou de doença oncológica nas crianças nascidas com utilização de esperma criopreservado de sobreviventes de doença oncológica. De igual forma, a descendência de sobreviventes de doença oncológica do sexo masculino não apresenta risco aumentado de complicações obstétricas e perinatais ou de baixo peso à nascença (Dohle, 2010).

Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol.* 2010 Apr;17(4):327-31.

Conservação do esperma criopreservado

De acordo com a lei vigente em Portugal, o esperma é criopreservado por um período de três anos. Findo esse período, o proprietário do material biológico tem de se deslocar ao centro onde foi realizada a criopreservação para assinar um consentimento de manutenção desta. Na ausência deste consentimento, o esperma deverá ser descongelado e eliminado. O esperma poderá ser utilizado para fins científicos desde que tenha ficado expressa, no consentimento informado, autorização para essa utilização.

Momento ideal para conceção

Tendo em conta o tempo necessário para reparar eventuais alterações genéticas, recomenda-se que o doente oncológico aguarde pelo menos 2 anos, após terminarem os tratamentos, antes de tentar ser pai (Fertile Hope, 2013).

Salienta-se que o esperma criopreservado antes de iniciar qualquer tratamento oncológico não foi exposto às substâncias potencialmente mutagénicas e, teoricamente, pode ser utilizado de imediato.

Fertile Hope 2013. Pregnancy & Children After Cancer. Acessível em www.fertilehope.org/learn-more/cancer-and-fertility-info/pregnancy-and-children-after-cancer.cfm

Custos

No âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), a criopreservação de esperma de doentes oncológicos e a sua manutenção são, em geral, procedimentos que não envolvem custos para o doente.

Criopreservação de tecido testicular

Em homens adultos, esta técnica é uma alternativa à criopreservação de esperma, quando não é possível a ejaculação ou quando o esperma ejaculado não contém espermatozoides. As amostras de tecido testicular são obtidas através de biópsia, preparadas e criopreservadas. Após terminar os tratamentos, e quando o doente assim pretender, as amostras podem ser descongeladas e os espermatozoides utilizados para fecundação por ICSI.

Em crianças ou jovens pré-púberes, a criopreservação de tecido testicular é a única opção de preservação da fertilidade, embora, nesta população, seja uma técnica experimental, sem registro de experiências clínicas de sucesso. Prevê-se que, num futuro próximo, venha a ser possível transplantar o tecido criopreservado/descongelado ou realizar maturação *in vitro* das células espermáticas (Dohle, 2010).

Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol*. 2010 Apr;17(4):327-31.

Classificação

Em homens e jovens na pós-puberdade, a recolha de tecido testicular através de biópsia e subsequente criopreservação é uma técnica estabelecida.

Em indivíduos pré-púberes, a recolha e criopreservação de tecido testicular imaturo é uma técnica ainda experimental. Tendo em conta os avanços promissores da investigação nesta área, espera-se que, num futuro próximo, possa ser utilizada com sucesso.

Indicações

PARA QUEM: única opção disponível para crianças e jovens na pré-puberdade; homens e rapazes na pós-puberdade nos quais a recolha de espermatozoides no ejaculado não seja possível (p. ex. em casos de azoospermia).

QUANDO: antes de iniciar os tratamentos potencialmente gonadotóxicos.

Taxas de sucesso

As taxas de sucesso, embora muito variáveis, são geralmente inferiores às que se obtêm com o uso de esperma criopreservado. Não obstante, há relatos de taxas de gravidez de 40% e 55,8%, por ciclo, utilizando esperma testicular criopreservado/descongelado (Ulug et al., 2005; Kalsi et al., 2011).

No que se refere à criopreservação de tecido testicular imaturo, até à data a investigação está limitada a estudos pré-clínicos.

Ulug U, Bener F, Karagenc L, Ciray N, Bahceci M. Outcomes in couples undergoing ICSI: comparison between fresh and frozen thawed surgically retrieved spermatozoa. *Int J Androl*. 2005;28(6):343-9.

Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Pryor J, Abdullah H, Minhas S. Analysis of the outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh or frozen sperm. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1124-8.

Riscos para o homem

Alguns riscos associados à biópsia testicular incluem o desenvolvimento de hematoma, edema ou dor na zona escrotal e, menos frequentemente, o risco de hemorragia ou infeção. Algumas complicações mais graves, que são muito raras, incluem lesão nervosa ou atrofia testicular. Por outro lado, pode não ser possível obter espermatozoides no tecido testicular colhido (Urology Care Foundation, 2011).

Urology Care Foundation. Sperm retrieval. Consultado em 04/12/2013. Acessível em <http://www.urologyhealth.org/urology/index.cfm?article=133>. Last updated April 2013.

Riscos para a descendência

A descendência de sobreviventes de doença oncológica do sexo masculino não apresenta risco aumentado de complicações obstétricas e perinatais ou de baixo peso à nascença. Por outro lado, embora os tratamentos da doença oncológica sejam potencialmente causadores de mu-

tações nas células germinais do epitélio seminífero, não se verificou um risco aumentado de malformações congénitas ou de doença oncológica nas crianças nascidas com utilização de esperma criopreservado de sobreviventes de doença oncológica (Dohle, 2010).

Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol*. 2010 Apr;17(4):327-31.

Conservação do tecido testicular

De acordo com a lei vigente em Portugal, o tecido testicular é criopreservado por um período de três anos. Findo esse período, o proprietário do material biológico tem de se deslocar ao centro onde foi realizada a criopreservação para assinar um consentimento de manutenção desta. Na ausência deste consentimento, o tecido testicular deverá ser descongelado e eliminado. O tecido pode ser utilizado para fins científicos desde que tenha ficado expressa, no consentimento informado, autorização para essa utilização.

Momento ideal para conceção

Tendo em conta o tempo necessário para reparar eventuais alterações genéticas, recomenda-se que o doente oncológico aguarde pelo menos 2 anos, após terminarem os tratamentos, antes de tentar ser pai (Fertile Hope, 2013).

Se o tecido testicular a utilizar tiver sido criopreservado antes de iniciar tratamentos, não foi exposto às substâncias potencialmente mutagénicas e, teoricamente, pode ser utilizado de imediato.

Fertile Hope 2013. *Pregnancy & Children After Cancer*. Acessível em <http://www.fertilehope.org/learn-more/cancer-and-fertility-info/pregnancy-and-children-after-cancer.cfm>

Custos

No âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), a criopreservação de tecido testicular de doentes oncológicos e a sua manutenção são, em geral, procedimentos que não envolvem custos para o doente.

2.3 Técnicas de preservação da fertilidade na mulher

2.3.1 TÉCNICAS ESTABELECIDAS

Criopreservação de embriões

A preservação da fertilidade através da criopreservação de embriões compreende uma fase inicial de estimulação hormonal, seguida de punção folicular para recolha de ovócitos e posterior inseminação por fertilização *in vitro* (FIV) ou por microinjeção de espermatozoides (ICSI). Os embriões obtidos são então criopreservados. Quando o casal assim o pretender, os embriões são descongelados e transferidos para o útero da mulher.

Classificação

Técnica Estabelecida.

De notar que a legislação portuguesa restringe a aplicação de técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) a casais com diagnóstico de infertilidade, não contemplando estas situações específicas em que se pretende uma alternativa para uma situação de infertilidade induzida pela terapêutica.

Indicações

PARA QUEM: mulheres na pós-puberdade, com parceiro, desde que não existam objeções morais e/ou éticas à criopreservação de embriões.

QUANDO: antes de iniciar os tratamentos potencialmente gonadotóxicos.

Requisitos em termos de tempo

A utilização de protocolos de estimulação após administração de antagonistas da GnRH (Hormona libertadora de Gonadotrofinas) permite iniciar a estimulação na fase lútea e é, portanto, uma estratégia útil quando a mulher se encontra nessa fase do ciclo menstrual e há necessidade de iniciar rapidamente os tratamentos. Neste caso, o processo fica concluído em 2 a 3 semanas (Nayak & Wakim, 2011; von Wolff et al., 2009). Se a estimulação hormonal for iniciada na fase folicular o processo demora apenas 2 semanas.

Nayak SR, Wakim AN. Random-start gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated cycles with GnRH agonist trigger for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1):e51-4.

von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360-1365.

Taxas de sucesso

Está descrita uma taxa de gravidez de 35,6%, em mulheres até aos 35 anos, por ciclo (Westphal & Massie, 2012). À medida que a idade da mulher aumenta, a probabilidade de conseguir iniciar uma gravidez diminui de forma significativa.

Westphal LM, Massie JAM. *Oncofertility Medical Practice: Clinical Issues and Implementation*; Chapter 4: Embryo and Oocyte Banking. C. Gracia and T.K. Woodruff (eds.). Springer 2012. Acessível em http://oncofertility.northwestern.edu/sites/default/files/uploadedfilecontent/embryo_and_oocyte_banking_-_lynn_m._westphal_and_jamie_a.m._massie.pdf

Riscos para a mulher

A administração de indutores da ovulação poderá resultar numa resposta exagerada - Síndrome de Hiperestimulação Ovárica - cujas formas ligeiras são relativamente frequentes (1 em cada 3 mulheres apresenta sintomas ligeiros). O risco de situações mais graves é baixo com o recurso a protocolos que incluem antagonistas da GnRH (De Sutter, Gheris & Dhont, 2008). A exposição a níveis elevados de estrogénios pode ser preocupante em doentes com tumores dependentes de estrogénios (nomeadamente cancro da mama); para obviar este problema têm vindo a ser propostos protocolos de estimulação que utilizam inibidores da aromatase. Estes protocolos permitem evitar os níveis séricos elevados de estrogénios, resultantes da estimulação ovárica (Rodríguez-Wallberg & Oktay, 2012). Relativamente à punção folicular, existem alguns riscos menores, como infeções ou hemorragias, que ocorrem em menos de 1% dos casos (De Sutter, Gheris & Dhont, 2008).

No que diz respeito ao eventual risco aumentado de cancro associado às técnicas de FIV, uma meta-análise recente, que incluiu um total de 109.969 mulheres expostas, não demonstrou associação significativa com a ocorrência de cancro do ovário, endométrio ou colo do útero, quando se utilizou como grupo de controlo mulheres inférteis (Siristatidis et al., 2013).

Riscos para a descendência

Os dados disponíveis indicam que não existe um risco aumentado de parto prematuro, baixo peso à nascença ou malformações nas crianças nascidas de embriões criopreservados, descongelados e transferidos, face à transferência de embriões frescos (Wennerholm et al., 2009).

De Sutter P, Gerris J, Dhont M. Assisted reproductive technologies: how to minimize the risks and complications in developing countries? ESHRE Monogr (2008) 2008 (1): 73-76.
Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility Preservation and Pregnancy in Women With and Without BRCA Mutation—Positive Breast Cancer. *The Oncologist* 2012; 17: 1409–1417
Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; Vol.19, No.2 pp. 105–123.
Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 2009 Sep;24(9):2158-72.

Momento ideal para gravidez

A determinação da altura ideal para iniciar uma gravidez deve ser feita caso a caso, considerando vários fatores como a data em que terminam os tratamentos, o risco de recidiva, a idade e a função ovárica de cada doente (Peccatori, 2013).

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.

Utilização dos embriões criopreservados

De acordo com a lei vigente em Portugal, se os embriões criopreservados não forem utilizados no prazo de três anos, o casal terá de se deslocar ao centro onde foi realizada a criopreservação para assinar um consentimento de manutenção desta, por um período adicional de 3 anos. Findo este prazo, se os embriões não tiverem sido utilizados pelo casal, deverão ser descongelados e eliminados. Mediante autorização do casal, na altura do consentimento, os embriões não utilizados podem ser doados a outros casais inférteis e/ou utilizados em projetos de investigação científica.

De notar que só poderão ser produzidos embriões para efeito de preservação da fertilidade se a doença oncológica surgir num casal com uma situação de infertilidade documentada, uma vez que a lei portuguesa não permite a utilização de técnicas de PMA fora do contexto da infertilidade.

Custos

No âmbito do Serviço Nacional de Saúde, a doente oncológica apenas terá que suportar os custos dos medicamentos utilizados para estimulação da ovulação, que pode variar entre 200 e 500 euros, aproximadamente. Estes custos dependem do protocolo de estimulação utilizado.

Criopreservação de ovócitos

A preservação da fertilidade através da criopreservação de ovócitos compreende uma fase inicial de estimulação hormonal, seguida de punção folicular e criopreservação dos ovócitos obtidos por vitrificação. A técnica de congelação por vitrificação veio melhorar significativamente a sobrevivência dos ovócitos, as taxas de fertilização e a proporção de embriões de elevada qualidade, face à congelação lenta, permitindo, inclusive, obter resultados comparáveis aos da utilização de ovócitos frescos (Cobo & Diaz, 2011).

Quando a mulher assim o pretender, os gâmetas preservados são descongelados e fecundados com recurso a FIV/ICSI. Os embriões obtidos são então transferidos para o útero da mulher.

Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011; 96: 277-85.

Nayak SR, Wakim AN. Random-start gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated cycles with GnRH antagonist trigger for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2011 Jul;96(1):e51-4.

von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360-1365.

Classificação

Técnica Estabelecida.

Indicações

PARA QUEM: jovens na pós-puberdade; mulheres em idade reprodutiva, especialmente na ausência de parceiro ou quando existem objeções morais/éticas à criopreservação de embriões.
QUANDO: antes de iniciar os tratamentos potencialmente gonadotóxicos.

Requisitos em termos de tempo

A utilização de protocolos de estimulação após administração de antagonistas da GnRH (Hormona libertadora de Gonadotrofinas) permite iniciar a estimulação na fase lútea e é, portanto, uma estratégia útil quando a mulher se encontra nessa fase do ciclo menstrual e há necessidade de iniciar rapidamente os tratamentos. Neste caso, o processo fica concluído em 2 a 3 semanas (Nayak & Wakim, 2011; von Wolff et al., 2009). Se a estimulação hormonal for iniciada na fase folicular o processo demora apenas 2 semanas.

Taxas de sucesso

A evidência mais recente indica que as taxas de fertilização e gravidez resultantes da FIV/ICSI são similares quando se utilizam ovócitos frescos ou quando se utilizam ovócitos vitrificados/desvitrificados (The Practice Committee of the ASRM, 2012; Cobo & Diaz, 2011).

A taxa de nascimentos por ovócito criopreservado, nos centros com maior experiência, é de 5,7% (Donnez, 2013) pelo que, teoricamente, será necessário criopreservar 20 ovócitos para assegurar uma probabilidade de cerca de 100% de sucesso.

Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011; 96: 277-85.

Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Dec;9(12):735-49.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. 2012. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2012.

Momento ideal para gravidez

A determinação da altura ideal para iniciar uma gravidez deve ser feita caso a caso, considerando vários fatores como a data em que terminam os tratamentos, o risco de recidiva, a idade e a função ovárica de cada doente (Peccatori, 2013). Para reduzir a probabilidade de fecundação de ovócitos com eventuais alterações genéticas, recomenda-se aguardar um mínimo de 6 meses, após terminar o tratamento (FertileHope, 2013).

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.

Fertile Hope 2013. Pregnancy & Children After Cancer. Acessível em <http://www.fertilehope.org/learn-more/cancer-and-fertility-info/pregnancy-and-children-after-cancer.cfm>

Utilização dos gâmetas criopreservados

De acordo com a lei vigente em Portugal, se os ovócitos criopreservados não forem utilizados no prazo de três anos, a mulher terá de se deslocar ao centro onde foi realizada a criopreservação para assinar um consentimento de manutenção desta, por um período adicional de 3 anos. Na ausência de uma declaração assinada a solicitar a manutenção da criopreservação, e decorrido este prazo, os ovócitos deverão ser descongelados e eliminados, a menos que tenha ficado expresso, no consentimento, autorização para o seu uso em projetos de investigação científica.

Riscos para a mulher

A administração de indutores da ovulação poderá resultar numa resposta exagerada - Síndrome de Hiperestimulação Ovárica - cujas formas ligeiras são relativamente frequentes (1 em cada 3 mulheres apresenta sintomas ligeiros). O risco de situações mais graves é baixo devido à utilização de protocolos com antagonistas da GnRH (De Sutter, Gherris & Dhont, 2008). A exposição a níveis elevados de estrogénios pode ser preocupante em doentes com tumores dependentes de estrogénios (nomeadamente cancro da mama); para obviar este problema têm vindo a ser propostos protocolos de estimulação que utilizam inibidores da aromatase. Estes protocolos permitem evitar os níveis séricos elevados de estrogénios, resultantes da estimulação ovárica (Rodríguez-Wallberg & Oktay, 2012). Relativamente à punção folicular, existem alguns riscos menores, como infeções ou hemorragias, que ocorrem em menos de 1% dos casos (De Sutter, Gherris & Dhont, 2008).

No que diz respeito ao eventual risco aumentado de cancro associado às técnicas de FIV, uma meta-análise recente, que incluiu um total de 109.969 mulheres expostas, não demonstrou associação significativa com a ocorrência de cancro do ovário, endométrio ou colo do útero, quando se utilizou como grupo de controlo mulheres inférteis (Siristatidis et al., 2013).

De Sutter P, Gerris J, Dhont M. Assisted reproductive technologies: how to minimize the risks and complications in developing countries? ESHRE Monogr (2008) 2008 (1): 73-76.

Rodríguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility Preservation and Pregnancy in Women With and Without BRCA Mutation-Positive Breast Cancer. *The Oncologist* 2012; 17: 1409-1417

Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer - a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; Vol.19, No.2 pp. 105-123.

Riscos para a descendência

Uma revisão de estudos publicados não identificou risco aumentado de abortos ou malformações em mais de 900 bebés nascidos de ovócitos criopreservados (por congelação lenta ou vitrificação), comparativamente a outros concebidos naturalmente (Noyes, 2009).

Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76.

Custos

No âmbito do Serviço Nacional de Saúde, a doente oncológica apenas terá que suportar os custos dos medicamentos utilizados para estimulação da ovulação, que pode variar entre 200 e 500 euros, aproximadamente. Estes custos dependem do protocolo de estimulação utilizado.

2.3.2 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

Criopreservação de tecido ovárico

Procede-se a colheita, por cirurgia laparoscópica, de um fragmento ou da totalidade do ovário. O tecido ovárico é devidamente preparado, isolando-se fragmentos do córtex que são, então, criopreservados. Quando a mulher assim o pretender, os fragmentos são descongelados e poderão ser enxertados no ovário remanescente - transplante ortotópico - ou noutra localização - transplante heterotópico. Há vantagem em remover o ovário completo pois permite obter maior quantidade de tecido para criopreservação e ainda repetir o transplante, caso o primeiro enxerto não seja bem-sucedido (Rosendhal et al., 2011). Após transplante, o tecido ovárico pode repor

a função endócrina e a fertilidade, possibilitando uma concepção natural (Dolmans et al., 2013; Schmidt et al., 2013).

Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, Donnez J, Van Langendonck A. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Mar;30(3):305-14.

Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Rasmussen PE, Loft A, Byskov AG, Andersen AN, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod BioMed Online* (2011) 22, 162– 171.

Schmidt KT, Ernst E, Greve T, Andersen CY. Transplantation of Frozen Thawed Ovarian Tissue – State of the Art. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2013; 10 (Sonderheft 1), 55-58.

Classificação

Técnica Experimental.

Indicações

PARA QUEM: única técnica de preservação da fertilidade que pode ser utilizada em crianças e raparigas na pré-puberdade; raparigas e mulheres na pós-puberdade, nas situações em que é indesejável a estimulação hormonal e/ou há necessidade de iniciar tratamento com urgência.

QUANDO: antes de iniciar os tratamentos potencialmente gonadotóxicos.

Requisitos em termos de tempo

Uma vez que não exige estimulação hormonal, esta técnica não implica qualquer adiamento do tratamento da doença oncológica.

Taxas de sucesso

Não é possível calcular a taxa de sucesso do transplante de tecido ovárico uma vez que não é conhecido o número total de transplantes já efetuados. No entanto, diversos centros a nível mundial têm reportado experiências de criopreservação e posterior transplantação ovárica, com resultados promissores. Num total de 60 doentes em que foi reimplantado tecido ovárico, de forma ortotópica, 11 conseguiram engravidar e a maioria (93%) recuperou a função ovárica (Donnez et al., 2013). Só na Bélgica, em 15 anos de experiência realizaram-se 582 criopreservações de tecido ovárico, das quais resultaram 11 transplantes ortotópicos e 5 nascimentos, 4 deles decorrentes de concepção natural (Dolmans et al., 2013).

Até à data, estão relatados em todo o mundo 40 nascimentos em resultado da utilização de tecido ovárico, transplantado de forma ortotópica (Donnez & Dolmans, 2013). Recentemente foi relatado o primeiro caso de gravidez após transplante heterotópico de tecido ovárico (Stern et al., 2013).

A duração da manutenção da função ovárica, após transplante, está dependente da quantidade de tecido transplantado e da idade da mulher aquando do procedimento. Em média, a função ovárica permanece durante 4 a 5 anos (Donnez & Dolmans, 2013) mas há casos em que persistiu durante mais de 7 anos (Andersen et al., 2012).

Andersen CY, Silber SJ, Bergholdt SH, Jorgensen JS, Ernst E. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: case reports. *Reprod Biomed Online.* 2012 Aug;25(2):128-32.

Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, Donnez J, Van Langendonck A. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Mar;30(3):305-14.

Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1503-13.

Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Dec;9(12):735-49.

Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G, Jobling T. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod.* 2013 Nov;28(11):2996-9.

Utilização do tecido ovárico criopreservado

De acordo com a lei vigente em Portugal, o tecido ovárico permanece criopreservado por um período de três anos, findo o qual a mulher deverá deslocar-se ao centro onde foi realizada a criopreservação para assinar um consentimento de manutenção desta. Na ausência de uma declaração assinada a solicitar a manutenção da criopreservação por um período adicional de 3 anos, e decorrido este prazo, o tecido ovárico deverá ser eliminado, a menos que tenha ficado expresso, no consentimento, autorização para o seu uso em projetos de investigação científica.

Momento ideal para gravidez

A determinação da altura ideal para iniciar uma gravidez deve ser feita caso a caso, considerando vários fatores como a data em que terminam os tratamentos, o risco de recidiva, a idade e a função ovárica de cada doente (Peccatori, 2013).

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.

Riscos

Existem riscos associados à anestesia e cirurgia laparoscópica, embora complicações graves sejam raras e este procedimento seja, geralmente, bem tolerado pelas doentes (Dolmans et al., 2013; Rosendhal et al., 2008).

Relativamente ao risco teórico de criopreservar, e posteriormente transplantar, tecido ovárico com células neoplásicas, estão em desenvolvimento diversas técnicas histológicas, de PCR (*Polymerase Chain Reaction*), de citometria de fluxo e de xenotransplantação que ajudam a excluir estes casos. Por outro lado, o transplante de folículos de forma isolada, após maturação *in vitro* ou através do “ovário artificial”, poderão permitir este risco, no futuro (Donnez & Dolmans, 2013). Muito recentemente, foi publicado o primeiro relato de nascimento com sucesso, resultante da maturação *in vitro* de ovócitos obtidos após ooforectomia numa doente com cancro do ovário (Prasath et al., 2013).

Uma revisão recente categorizou o risco de metástases ováricas de acordo com o tipo de cancro, concluindo que é elevado para as situações de leucemia, neuroblastoma e linfoma de Burkitt; moderado para cancro da mama em estadio IV ou do subtipo lobular, cancro do cólon, adenocarcinoma do colo uterino, linfoma não-Hodgkin e sarcoma de Ewing; e baixo para cancro da mama em estadios I-II ou do subtipo ductal, carcinoma de células escamosas do colo uterino, linfoma Hodgkin, carcinoma osteogénico, rabdomiossarcoma não-genital e tumor de Wilms (Dolmans et al., 2013).

Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1514-22.

Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, Donnez J, Van Langendonck A. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Mar;30(3):305-14.

Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Dec;9(12):735-49.

Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, Loh, Chia WN. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum. Reprod. Advance Access published December 9, 2013.*

Rosendahl, M., Andersen, C.Y., Ernst, E., et al. Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study. *Hum Reprod* 2008. 23, 2475–2483.

Custos

No âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), a criopreservação de tecido ovárico de doen-

tes oncológicas e a sua manutenção são, em geral, procedimentos que não envolvem custos para as doentes.

2.3.3 COMPARAÇÃO DAS TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA

Está disponível, no **Anexo IV**, uma tabela que sumaria as características das várias técnicas de preservação da fertilidade feminina, comparando-as em termos de indicações, requisitos de tempo, taxas de sucesso, riscos, vantagens e desvantagens.

2.3.4 OUTRAS PRÁTICAS

Transposição ovárica ou ooforopexia

A transposição ovárica ou ooforopexia pode ser oferecida quando a doente vai ser sujeita a radioterapia pélvica, de forma a minimizar a exposição dos ovários à radiação. No entanto, devido à dispersão de radiação, os ovários nem sempre ficam protegidos e as doentes devem ser informadas de que esta técnica nem sempre é totalmente eficaz. Este procedimento deve ser realizado o mais próximo possível do momento em que é administrada a radioterapia, devido ao risco de migração dos ovários (Loren et al., 2013).

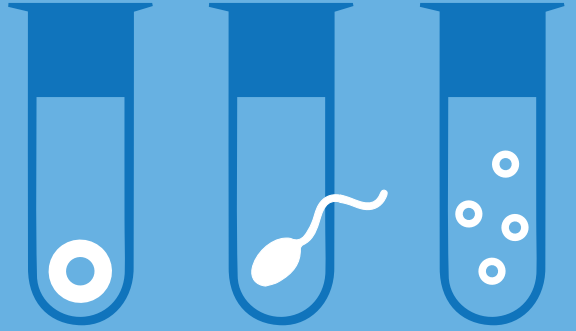
Administração de agonistas da GnRH

Atualmente, os resultados de efetividade dos agonistas da GnRH (Hormona Libertadora de Gonadotrofinas), para preservação da fertilidade feminina, não são ainda conclusivos (Roness et al, 2014) e a sua utilização não é recomendada como método de preservação da fertilidade (Loren et al., 2013; Peccatori et al., 2013). Outros benefícios possivelmente associados à sua utilização, como a redução de hemorragias vaginais, devem ser ponderados face a riscos como a perda de massa óssea, os afrontamentos e a potencial interferência com a resposta ao tratamento em tumores hormono-dependentes (Loren et al., 2013).

Roness H, Kalich-Philosoph L, Meiorow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2014;20(5): 759–774.

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.



3.

**PERGUNTAS
E RESPOSTAS**



1. Qual o momento ideal para discutir com os doentes oncológicos a possibilidade de preservarem a sua fertilidade?

A discussão sobre os potenciais efeitos dos tratamentos oncológicos na fertilidade e sobre a possibilidade de preservar a fertilidade deve acontecer, idealmente, na altura do diagnóstico da doença oncológica. As mais recentes orientações internacionais indicam que estas informações fazem parte do processo de educação e consentimento informado junto de todos os doentes oncológicos em idade reprodutiva, antes de iniciarem a terapêutica oncológica.

Quanto mais precoce for a discussão destes temas, maior será o leque de opções disponíveis, na medida em que algumas técnicas necessitam de 2 a 3 semanas para poderem ser realizadas. Por outro lado, a discussão atempada permitirá dispor de mais tempo para um processo de decisão informada e partilhada.

2. Se referenciar um doente para o Centro de Preservação da Fertilidade, que técnicas estão disponíveis?

O Centro de Preservação da Fertilidade do CHUC, EPE, é um centro altamente especializado nas técnicas de preservação da fertilidade feminina, que se revelam tecnicamente mais complexas e exigem um trabalho de equipa multidisciplinar. Neste âmbito, está disponível a criopreservação de ovócitos, técnica estabelecida, e a criopreservação de tecido ovárico, técnica considerada ainda experimental.

No âmbito da preservação da fertilidade masculina, o Centro de Preservação da Fertilidade do CHUC, EPE realiza criopreservação de esperma e de fragmentos de biópsia testicular, quando indicado.

3. Em que consiste a consulta de preservação da fertilidade?

No Centro de Preservação da Fertilidade, a consulta de preservação da fertilidade é realizada por uma equipa clínica multidisciplinar, constituída por médico especialista em reprodução humana e psicólogo clínico. Fazem ainda parte da equipa do centro outros técnicos, como embriologista e farmacêutico. A decisão relativa à preservação (ou não) da fertilidade e à seleção da(s) técnica(s) a utilizar é feita de forma partilhada, depois do(a) doente ser convenientemente informado(a) dos riscos e benefícios de cada uma das opções disponíveis. Na tomada de decisão são tidos em conta fatores clínicos, pessoais, éticos e legais e, sempre que possível, discutidas as opções com o médico oncologista.

4. Como devo proceder para referenciar um doente oncológico para uma consulta de Preservação da Fertilidade?

Poderá referenciar um doente ao Centro de Preservação da Fertilidade do CHUC, EPE através dos

seguintes contactos:

Centro de Preservação da Fertilidade do CHUC, EPE

Tel. 239 400 698

preservacaofertilidade@huc.min-saude.pt

O Centro de Preservação da Fertilidade do CHUC, EPE compromete-se a marcar uma consulta num prazo máximo de uma semana sendo que, em geral, as doentes são consultadas em 1 a 3 dias, de acordo com a sua disponibilidade para se deslocarem ao centro.

5. Existem orientações, nacionais ou internacionais, sobre a preservação da fertilidade em doentes oncológicos?

A nível internacional, diversas organizações e sociedades científicas, europeias e norte-americanas, publicaram orientações nesta área, que se apresentam no **Anexo II**. À data da elaboração desta brochura não existiam quaisquer orientações nacionais sobre este tema.

6. Quais as técnicas de preservação da fertilidade atualmente consideradas como prática médica estabelecida?

No âmbito da preservação da fertilidade feminina, quer a criopreservação de embriões quer a criopreservação de ovócitos são atualmente consideradas como prática médica estabelecida, tendo em conta a vasta informação disponível relativamente à sua eficácia e segurança. No entanto, a legislação portuguesa restringe a aplicação de técnicas de PMA a casais com diagnóstico de infertilidade, não contemplando estas situações específicas em que se pretende uma alternativa para uma situação de infertilidade induzida pela terapêutica.

A criopreservação de esperma e de tecido testicular para preservação da fertilidade masculina em indivíduos pós-púberes, é também considerada estabelecida.

7. Quais as técnicas de preservação da fertilidade que são ainda consideradas experimentais?

Quer a criopreservação de tecido ovárico quer a criopreservação de tecido testicular em crianças e rapazes pré-púberes são classificadas como técnicas experimentais, na medida em que é considerada insuficiente a evidência relativa à sua eficácia e segurança. Não obstante, estas técnicas estão disponíveis no Centro de Preservação da Fertilidade do CHUC, EPE e a sua utilização poderá revelar-se adequada em determinados doentes oncológicos (cf. Indicações da criopreservação de tecido ovárico e da criopreservação de tecido testicular).

8. As técnicas de preservação da fertilidade podem, de alguma forma, interferir com o tratamento da doença oncológica?

O único tipo de interferência está relacionado com o início dos tratamentos potencialmente causadores de infertilidade, na medida em que a criopreservação de embriões e/ou ovócitos pode requerer o adiamento do início dos tratamentos em cerca de 2 a 3 semanas (para mais informação cf. resposta à questão nº 9). Salientamos, no entanto, que uma referenciação atempada, na altura do diagnóstico, pode permitir facilmente ultrapassar esta limitação. Nas doentes em que é urgente iniciar tratamento e que, ainda assim, queiram preservar a fertilidade, pode ser ponderada a realização de criopreservação de tecido ovárico.

9. Para que um doente possa preservar a sua fertilidade é necessário adiar o início dos tratamentos da doença oncológica?

Graças a evoluções significativas no que diz respeito aos protocolos de estimulação hormonal, as técnicas estabelecidas de criopreservação de embriões e de criopreservação de ovócitos requerem um período máximo de 2 a 3 semanas para poderem ser executadas, incluindo já os processos de estimulação hormonal, punção folicular, fecundação *in vitro* (no caso dos embriões) e criopreservação dos embriões ou gâmetas.

Se a opção for a criopreservação de esperma (no homem) ou de tecido ovárico (na mulher) os tratamentos oncológicos poderão ser iniciados quase de imediato. A criopreservação de tecido ovárico é a única técnica de preservação da fertilidade feminina que pode ser executada quando se revela urgente iniciar os tratamentos oncológicos potencialmente causadores de infertilidade.

10. Quais os custos associados às várias técnicas de preservação da fertilidade?

No caso das técnicas de criopreservação de embriões e criopreservação de ovócitos a doente terá que suportar os custos com os medicamentos para estimulação ovárica. Estes custos variam entre 200 e 500 euros, aproximadamente, de acordo com o protocolo de estimulação utilizado. As técnicas de criopreservação de tecido ovárico, esperma e tecido testicular, não implicam, em geral quaisquer custos para os doentes oncológicos.

11. Que técnicas de preservação da fertilidade estão disponíveis para doentes oncológicos na pré-puberdade?

No caso da criança ou rapariga pré-púbere, a única opção disponível é a criopreservação de tecido ovárico. Embora ainda seja considerada uma técnica experimental, há relatos publicados (Ernst et al., 2013; Poirot et al., 2012) que comprovam a capacidade de um posterior transplante permitir a estas jovens iniciar a puberdade e conseguir um normal funcionamento do sistema reprodutivo.

Relativamente aos doentes pré-púberes do sexo masculino, não existem ainda técnicas que tenham permitido, com sucesso, preservar a fertilidade futura. No entanto, as investigações prosseguem e prevê-se que a cultura e maturação *in vitro* de espermatogónias, ou mesmo de células testiculares estaminais, e posterior transplante, venham a ser uma opção num futuro próximo.

Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(4):911-4.

Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012; 379: 588.

12. Que técnicas de preservação da fertilidade estão disponíveis para doentes com tumores hormono-dependentes?

Quando o tumor diagnosticado apresenta positividade para recetores hormonais, como acontece em muitas situações de cancro da mama, coloca-se a dúvida sobre a segurança da exposição a níveis elevados de estrogénios, em consequência da estimulação ovárica necessária às técnicas de criopreservação de embriões ou de ovócitos. No entanto, existe a possibilidade de incluir

inibidores da aromatase (normalmente letrozol), no protocolo de estimulação que, comprovadamente, impedem que se atinjam níveis elevados de estrogénios. Caso se pretenda evitar completamente a exposição aos estrogénios, existe sempre a opção de criopreservar tecido ovárico, na medida em que esta técnica não exige qualquer estimulação hormonal.

13. Em doentes oncológicos nos quais é urgente iniciar tratamento, quais as opções de preservação da fertilidade disponíveis?

A criopreservação de tecido ovárico, embora considerada ainda experimental, é a única técnica de preservação da fertilidade feminina que pode ser executada num tempo muito curto, quando se revela urgente iniciar os tratamentos oncológicos potencialmente causadores de infertilidade. As restantes técnicas, criopreservação de embriões ou criopreservação de ovócitos exigem um período mínimo de 2 semanas para serem executadas, dada a necessidade de estimulação hormonal.

No homem, a criopreservação de esperma e a criopreservação de tecido testicular não exigem qualquer adiamento do início dos tratamentos.

14. Existe um risco aumentado de doença oncológica e/ou malformações congénitas na descendência de doentes oncológicos?

Diversos estudos prospetivos publicados não detetaram risco aumentado de doença oncológica e/ou malformações congénitas em descendentes de sobreviventes de doença oncológica (UptoDate, 2013). Não há evidência de que a história de doença oncológica, respetivos tratamentos ou intervenções na área da fertilidade aumentem o risco de doença oncológica ou malformações na descendência, exceto nas situações genéticas hereditárias ou no caso de exposição *in utero* a determinados tratamentos (Loren et al., 2013).

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

UpToDate®. Overview of fertility and pregnancy in cancer survivors. Literature review current through: Oct 2013. Topic last updated: Jul 29, 2013. Acessível em <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-fertility-and-pregnancy-in-cancer-survivors>.

15. Quanto tempo se deve aguardar para tentar iniciar uma gravidez, após terminarem os tratamentos da doença oncológica?

Recomenda-se que o homem com doença oncológica aguarde, pelo menos, 2 anos após terminarem os tratamentos, antes de tentar ser pai. No entanto, se o esperma foi criopreservado antes de iniciar tratamentos, não foi exposto às substâncias potencialmente mutagénicas e, teoricamente, pode ser utilizado de imediato.

Na mulher, a determinação da altura ideal para iniciar uma gravidez deve ser feita caso a caso, considerando vários fatores como a data em que terminam os tratamentos, o risco de recidiva, a idade e a função ovárica de cada doente. Para reduzir a probabilidade de fecundação de ovócitos com eventuais alterações genéticas, recomenda-se aguardar um mínimo de 6 meses, após terminar o tratamento.



BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Orientações clínicas

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1;31(19):2500-10.

Acessíveis em <http://www.asco.org/quality-guidelines/fertility-preservation-patients-cancer-american-society-clinical-oncology>

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:1214–23.

EUROPEAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.

Acessíveis em http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi160.full.pdf+html

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS

Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The effects of cancer treatment on reproductive functions: Guidance on management. Report of a Working Party. London: RCP, 2007.

Acessível em <http://www.rcplondon.ac.uk/publications/effects-cancer-treatment-reproductive-functions>

Livros

Oncofertility: Fertility Preservation for Cancer Survivors.

Editors: Director Teresa K. Woodruff PhD, Research Assistant Professor Karrie Ann Snyder PhD
ISBN: 978-0-387-72292-4 (Print) 978-0-387-72293-1 (Online)

Acessível em <http://oncofertility.northwestern.edu/files/oncofertility-and-fertility-preservation/oncofertility-fertility-preservation-cancer-survivors>

Oncofertility: Ethical, Legal, Social, and Medical Perspectives.

Co-editors Teresa K. Woodruff, Laurie Zoloth, Lisa Campo-Engelstein, and Sarah Rodriguez.
<http://oncofertility.northwestern.edu/files/health-care-professionals/oncofertility-reflections-humanities-and-social-sciences-table-content>

Oncofertility Medical Practice: Clinical Issues and Implementation.

Co-editors Clarisa Gracia and Teresa K. Woodruff
<http://oncofertility.northwestern.edu/files/health-care-professionals/oncofertility-clinical-issues-and-implementation>

Oncofertility Communication. Sharing Information and Building Relationships across Disciplines

Editors: Woodruff, Teresa K; Clayman, Marla L; Waimey, Kate E
2014, Springer
ISBN 978-1-4614-8235-2

Artigos de revisão

- Knopman JM, Papadopoulos EB, Grifo JA, Fino ME, Noyes N. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncol* 2010; 11: 490–98.
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209–18.
- Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol* 2012. 26: 379–390.
- Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reprod* 2012; 144: 153–163.
- Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Upd* 2012; 18(5): 525–535.
- Meistrich ML. Male Gonadal Toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Aug; 53(2): 261–266.
- Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol* 2010; 17: 327–331.
- Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 26; 360(9): 902–911.
- Woodruff TK. The Oncofertility Consortium—addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 August ; 7(8): 466–475.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Dec;9(12):735-49.

ANEXO I

COMPILAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FERRAMENTAS PARA APOIAR A IDENTIFICAÇÃO DO RISCO DE INFERTILIDADE.

FERRAMENTA E ACESSO	TIPO DE INFORMAÇÃO DISPONIBILIZADA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<p>Fertile Hope www.fertilehope.org</p>	<p>Tabelas que sumarizam a informação disponível sobre os riscos de infertilidade associados a tratamentos oncológicos específicos.</p> <p>Ferramentas de cálculo de risco, para homens e mulheres, pesquisável por tipo de doença oncológica ou tratamento.</p>	<p>Ferramenta de cálculo on-line, interativa, o que permite uma pesquisa muito fácil, rápida e intuitiva.</p> <p>Inclui ainda ferramenta para identificação das opções de preservação da fertilidade disponíveis, de acordo com características pessoais e do tratamento.</p>	<p>Última atualização em 2007.</p>
<p>Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? The Lancet Oncology, Volume 6, Issue 4, Pages 209 - 218, April 2005.</p>	<p>Tabela que classifica o risco de infertilidade em baixo, médio ou elevado, de acordo com o tipo de doença oncológica na infância ou adolescência.</p>	<p>Permite estimar o risco de infertilidade num determinado doente mesmo antes de planear os tratamentos oncológicos.</p>	<p>Tabela publicada em 2005. Considera certos tratamentos como standard para cada tipo de doença oncológica, pelo que pode não ser aplicável a todos os doentes.</p>
<p>Fertility Preservation for Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (2013). Data supplement: #5 Effects of Different Antitumor Agents on Sperm Production in Men. #6 Risks of Permanent Amenorrhea in Women Treated With Modern Chemotherapy and Radiotherapy. www.asco.org/sites/www.asco.org/files/fp_data_supplements_final_052813_0.pdf</p>	<p>Tabelas que classificam o risco de diversos tratamentos oncológicos (antineoplásicos e radioterapia) causarem azoospermia (no homem) ou amenorreia (na mulher).</p>	<p>Última atualização em 2013. Para cada tratamento, são considerados fatores como a idade do doente e as doses administradas. Para cada uma das categorias de risco são feitas recomendações relevantes para o aconselhamento reprodutivo.</p>	<p>No que diz respeito aos efeitos na fertilidade feminina, não é incluída informação de estudos que tenham utilizado marcadores de (in)fertilidade feminina mais fiáveis, como os marcadores de reserva ovárica.</p>

ANEXO II

COMPILAÇÃO DE ORIENTAÇÕES CLÍNICAS INTERNACIONAIS SOBRE A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS.

INSTITUIÇÃO/ ORGANIZAÇÃO	ANO	TÍTULO	ENDEREÇO ELETRÔNICO
American Society of Clinical Oncology	2006	ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients	jop.ascopubs.org/content/2/3/143/suppl/DC1
	2013	Fertility preservation in patients with cancer: ASCO guideline update	www.asco.org/quality-guidelines/fertility-preservation-patients-cancer-american-society-clinical-oncology
The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine	2013	Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion	www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Ethics_Committee_Reports_and_Statements/FertilityPreservation.pdf
The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine	2013	Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion	www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)02957-9/pdf
International Society for Fertility Preservation Practice Committee	2012	Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer	www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370045/
European Society for Medical Oncology	2013	Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi160.full.pdf+html
FertiPROTEKT network	2011	Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours	link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-011-1874-1
Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	2008	Effects of cancer treatment on reproductive functions - guidance on management.	www.rcplondon.ac.uk/publications/effects-cancer-treatment-reproductive-functions
American Academy of Pediatrics	2008	Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer	pediatrics.aappublications.org/content/121/5/e1461.full.pdf+html

ANEXO III A

CATEGORIZAÇÃO DO RISCO DE AZOOSPERMIA EM HOMENS TRATADOS COM REGIMES MODERNOS DE QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA (ASCO, 2013).

Fertility Preservation for Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (2013).
Data supplement #5 - Effects of Different Antitumor Agents on Sperm Production in Men. Documentos originais
acessíveis em www.asco.org/sites/www.asco.org/files/fp_data_supplements_final_052813_0.pdf

Esta tabela foi produzida de acordo com a literatura disponível relativa aos efeitos de tratamentos oncológicos de uso frequente na produção de espermatozoides em homens na pós-puberdade (exceto quando outras faixas etárias são indicadas) e inclui as seguintes categorias de risco:

RISCO ELEVADO

É FREQUENTE A OCORRÊNCIA DE AZOOSPERMIA PROLONGADA OU PERMANENTE APÓS TRATAMENTO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou radiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise representam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.

RISCO MODERADO

EMBORA NÃO SEJA FREQUENTE, PODE OCORRER AZOOSPERMIA PROLONGADA OU PERMANENTE APÓS TRATAMENTO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou irradiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem mas não eliminam o risco de esterilidade. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.

RISCO BAIXO

TRATAMENTOS QUE CARACTERISTICAMENTE CAUSAM APENAS DANO TEMPORÁRIO NA PRODUÇÃO DE ESPERMATOZOIDES

Considerações no aconselhamento reprodutivo: apesar de ser pouco provável que o tratamento provoque esterilidade, os doentes poderão querer considerar preservar a fertilidade devido à possibilidade de recidiva e/ou necessidade de tratamento adicional.

RISCO MUITO BAIXO/SEM RISCO

TRATAMENTOS QUE NÃO AFETAM A PRODUÇÃO DE ESPERMA

Considerações no aconselhamento reprodutivo: apesar de ser pouco provável que o tratamento provoque esterilidade, os doentes poderão querer considerar preservar a fertilidade devido à possibilidade de recidiva e/ou necessidade de tratamento adicional.

RISCO DESCONHECIDO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: os doentes devem ser informados sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos destes fármacos na produção de espermatozoides; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.

NÍVEL DE RISCO	PROTOCOLO DE TRATAMENTO	FATORES RELACIONADOS COM O DOENTE E A DOSE	INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS HABITUAIS	CONSIDERAÇÕES NO ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO
RISCO ELEVADO É frequente a ocorrência de azoospermia prolongada ou permanente após tratamento.	Qualquer agente alquilante (ex. Bussulfano, Carmustina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalano, Procarbazina) + irradiação corporal total		Preparação para transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) em leucemias, linfomas, mielomas, sarcoma de Ewing, neuroblastoma	Quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou irradiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise representam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Qualquer agente alquilante + Radiação pélvica ou testicular		Sarcomas, tumores testiculares	
	Ciclofosfamida	< 7,5 g/m ²	Vários tipos de cancro e preparação para transplante de células estaminais hematopoiéticas	
	Protocolos que incluam Procarbazina: MOPP e BEACOPP	> 3 ciclos > 6 ciclos	Linfoma Hodgkin	
	Protocolos que incluam Temozolomida ou Carmustina + irradiação craniana		Tumores do SNC	
	Irradiação testicular	> 2,5 Gy em homens > 6 Gy em rapazes pré-púberes	Leucemia linfoblástica aguda, linfoma não-Hodgkin, sarcoma, tumores de células germinais	
	Doses de irradiação corporal total		Transplante de células estaminais hematopoiéticas	
RISCO MODERADO Pode ocorrer azoospermia prolongada ou permanente após tratamento, embora não seja frequente.	Irradiação craniana	> 40 Gy	Tumores do SNC	Níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou irradiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem mas não eliminam o risco de esterilidade. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Protocolos que incluam metais pesados: BEP Cisplatina Carboplatina	2 - 4 ciclos > 400 mg/m ² > 2 g/m ²	Tumores testiculares	
RISCO BAIXO Tratamentos que normalmente causam apenas dano temporário na produção de espermatozoides.	Irradiação testicular (devido a dispersão)	1 - 6 Gy	Tumor de Wilms, neuroblastoma	Apesar de ser pouco provável que o tratamento provoque esterilidade, os doentes poderão querer considerar preservar a fertilidade devido à possibilidade de recidiva e/ou necessidade de tratamento adicional.
	Protocolos que incluam agentes não-alquilantes (ex. ABVD, CHOP, COP, protocolos multi-agente para Leucemia)		Linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia	
	Irradiação testicular	< 0,2 - 0,7 Gy	Tumores testiculares	
RISCO MUITO BAIXO/ SEM RISCO Tratamentos que não afetam a produção de espermatozoides.	Antraciclina + Citarabina		Leucemia mieloblástica aguda	
	Protocolos multi-fármaco que incluam Vincristina		Leucemia, linfoma e cancro do pulmão	
	Iodo radioativo		Tumores da tiróide	
RISCO DESCONHECIDO	Irradiação testicular (devido a dispersão)	< 0,2 Gy	Vários tipos de tumores	Os doentes devem ser informados sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos destes fármacos na produção de espermatozoides; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.
	Anticorpos monoclonais (ex. Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix))		Tumores do cólon, células não-pequenas do pulmão, cabeça e pescoço	
	Inibidores das Tirosinases (ex. Erlotinib (Tarceva), Imatinib (Gleevec))		Tumores de células não-pequenas do pulmão e pancreático, leucemia mielóide crónica, GIST	

Anexo III B

CATEGORIZAÇÃO DO RISCO DE AMENORREIA PERMANENTE EM MULHERES TRATADAS COM REGIMES MODERNOS DE QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA (ASCO, 2013).

Fertility Preservation for Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (2013).
Data supplement #6 - Risks of Permanent Amenorrhea in Women Treated With Modern Chemotherapy and Radiotherapy.

Esta tabela representa uma compilação da experiência clínica e de dados publicados sobre o efeito de tratamentos oncológicos de uso frequente na função menstrual. Outras medidas de potencial reprodutivo como níveis hormonais, contagem de folículos e resultados clínicos de gravidez não estão refletidas nesta tabela. Os riscos são categorizados para mulheres na pós-adolescência, de acordo com a literatura disponível (exceto quando outras faixas etárias são indicadas). As categorias de risco são as seguintes:

RISCO ELEVADO

>70% DAS MULHERES DESENVOLVE AMENORREIA APÓS TRATAMENTO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou radiação do abdômen, pélvis ou eixo hipotálamo-hipófise apresentam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal e amenorreia imediata. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.

RISCO MODERADO

APROXIMADAMENTE 30 A 70% DAS MULHERES DESENVOLVE AMENORREIA APÓS TRATAMENTO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou radiação abdominal, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem o risco de amenorreia imediata mas não eliminam o risco de lesão gonadal. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.

RISCO BAIXO

<30% DAS MULHERES DESENVOLVE AMENORREIA APÓS TRATAMENTO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: é pouco provável que estes tratamentos provoquem amenorreia imediata nas doses normalmente utilizadas; no entanto, as doentes devem ser aconselhadas relativamente ao risco de menopausa prematura. As doentes poderão pretender considerar preservação da fertilidade antes ou depois do tratamento.

RISCO MUITO BAIXO/SEM RISCO

RISCO NEGLIGENCIÁVEL; TRATAMENTOS SEM EFEITO NO PERÍODO MENSTRUAL

Considerações no aconselhamento reprodutivo: é pouco provável que estes tratamentos provoquem amenorreia imediata nas doses normalmente utilizadas; no entanto, as doentes devem ser aconselhadas relativamente ao risco de menopausa prematura. As doentes poderão pretender considerar preservação da fertilidade antes ou depois do tratamento.

RISCO DESCONHECIDO

Considerações no aconselhamento reprodutivo: as doentes devem ser informadas sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos reprodutivos destes fármacos; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.

NÍVEL DE RISCO	PROTOCOLO DE TRATAMENTO	FATORES RELACIONADOS COM O DOENTE E A DOSE	INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS HABITUAIS	CONSIDERAÇÕES NO ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO
RISCO ELEVADO Mais de 70% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.	Qualquer agente alquilante (ex. Bussulfano, Carmustina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Lomustina, Melfalano, Procarbazina) + irradiação corporal total		Preparação para transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) em leucemias, linfomas, mielomas, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, coriocarcinoma	Quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou radiação do abdómen, pélvis ou eixo hipotálamo-hipófise apresentam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal e amenorreia imediata. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Qualquer agente alquilante + irradiação pélvica		Sarcomas, tumores do ovário	
	Ciclofosfamida	5 g/m ² em mulheres com idade > 40 anos 7,5 g/m ² em mulheres e raparigas de idade < 20 anos	Vários tipos: cancro da mama, linfoma não-Hodgkin, preparação para transplante de células estaminais hematopoiéticas	
	Protocolos que incluam procarbazina: MOPP BEACOPP	> 3 ciclos > 6 ciclos	Linfoma Hodgkin	
	Protocolos que incluam Temozolomida ou Carmustina + irradiação craniana		Tumores do SNC	
	Doses totais de irradiação abdominal ou pélvica	> 6 Gy em mulheres adultas > 10 Gy em raparigas pós-púberes > 15 Gy em raparigas pré-púberes	Tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcomas, linfoma Hodgkin, tumores do ovário	
	Doses de irradiação corporal total		Transplante de células estaminais hematopoiéticas	
	Irradiação craniana	> 40 Gy	Tumores do SNC	
RISCO MODERADO Cerca de 30 a 70% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.	Ciclofosfamida	5 g/m ² em mulheres de idade entre 30 e 40 anos	Vários tipos de cancro, cancro da mama	Níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou irradiação abdominal, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem o risco de amenorreia imediata mas não eliminam o risco de lesão gonadal. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Protocolo AC (Doxorrubicina e Ciclofosfamida) para cancro da mama	4 ciclos + Paclitaxel ou Docetaxel em mulheres com idade <40 anos	Cancro da mama	
	Protocolo FOLFOX4		Cancro do cólon	
	Protocolos que incluam cisplatina		Cancro do colo do útero	
	Irradiação abdominal ou pélvica	10-15 Gy em raparigas pré-púberes 5-10 Gy em raparigas pós-púberes	Tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores da espinal medula, tumores cerebrais, recidiva de leucemia linfoblástica aguda ou de linfoma não-Hodgkin	
RISCO BAIXO Menos de 30% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento	Protocolos que incluam agentes não-alquilantes (ex. ABVD, CHOP, COP, protocolos multi-fármaco para Leucemia)		Linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia	É pouco provável que estes tratamentos provoquem amenorreia imediata nas doses normalmente utilizadas; no entanto, as doentes devem ser aconselhadas relativamente ao risco de menopausa precoce. As doentes poderão pretender considerar preservação da fertilidade antes ou depois do tratamento.
	Protocolos para cancro da mama que incluam Ciclofosfamida (ex. CMF, FEC ou FAC)	Mulheres de idade < 30 anos	Cancro da mama	
	Antraciclina + Citarabina		Leucemia mieloblástica aguda	
RISCO MUITO BAIXO/ SEM RISCO Risco negligenciável; sem efeito na função menstrual	Protocolos multi-fármaco que incluam Vincristina		Leucemia, linfoma, cancro da mama e cancro do pulmão	
	Iodo radioativo		Tumores da tiróide	
RISCO DESCONHECIDO	Anticorpos monoclonais (ex. Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix), Trastuzumab (Herceptin))		Tumores do cólon, células não-pequenas do pulmão, cabeça e pescoço e mama	As doentes devem ser informadas sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos reprodutivos destes fármacos; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.
	Inibidores das Tirosinases (ex. Erlotinib (Tarceva), Imatinib (Gleevec))		Tumores de células não-pequenas do pulmão e pancreático, leucemia mielóide crónica, GIST	

Reused with permission. © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Loren et al: J Clin Oncol Vol. 31(19), 2013: 2500-2510.

Anexo IV

TABELA COMPARATIVA DAS VÁRIAS TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER.

	CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES	CRIOPRESERVAÇÃO DE OVÓCITOS	CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO
CLASSIFICAÇÃO	TÉCNICA ESTABELECIDADA	TÉCNICA ESTABELECIDADA	TÉCNICA EXPERIMENTAL
DESCRIÇÃO	Estimulação hormonal, seguida de punção folicular para recolha de ovócitos e posterior inseminação por FIV ou ICSI. Os embriões obtidos são criopreservados por congelação lenta ou vitrificação.	Estimulação hormonal, seguida de punção folicular e criopreservação dos ovócitos por vitrificação. Após desvitrificação, os gâmetas preservados são fecundados (FIV), com posterior transferência de embriões.	Colheita por laparoscopia, de tecido do córtex ovárico/totalidade do ovário, que é criopreservado; depois de descongelado, o tecido ovárico pode ser enxertado de forma ortotópica ou heterotópica.
PARA QUEM	Mulheres em idade reprodutiva, com parceiro e desde que não existam objeções morais e/ou éticas à criopreservação de embriões.	Jovens na pós-puberdade. Mulheres em idade reprodutiva, especialmente na ausência de parceiro ou quando existem objeções morais/éticas à CP de embriões.	Crianças e jovens na pré-puberdade (única técnica disponível) Mulheres em idade reprodutiva, se indesejável a estimulação hormonal e/ou necessidade urgente de iniciar tratamento.
QUANDO	Antes de iniciar tratamentos potencialmente gonadotóxicos.	Antes de iniciar tratamentos potencialmente gonadotóxicos.	Antes de iniciar tratamentos potencialmente gonadotóxicos.
REQUISITOS DE TEMPO	2 a 3 semanas	2 a 3 semanas	Não exige adiamento dos tratamentos.
TAXAS DE SUCESSO	Taxa de gravidez por embrião transferido: 35,6%, em mulheres até aos 35 anos.	Taxa de nascimentos por ovócito desvitrificado: 4,5 a 12%.	Só na Dinamarca mais de 600 mulheres já recorreram a esta técnica (35 transplantes em 25 mulheres). Todas recuperaram a função ovárica e, atualmente, há mais de 40 bebés nascidos após enxerto ortotópico de tecido ovárico criopreservado.
RISCOS	Técnicas de FIV: riscos menores como infeções ou hemorragias, que ocorrem raramente; não foi identificado risco aumentado de cancro do ovário, endométrio ou colo do útero.	Técnicas de FIV: raramente podem ocorrer infeções ou hemorragias; não foi identificado risco aumentado de cancro do ovário, endométrio ou colo do útero.	Riscos menores associados à cirurgia laparoscópica. Risco teórico de criopreservar/transplantar tecido ovárico com células neoplásicas: estão em desenvolvimento diversas técnicas que ajudam a excluir estes casos
VANTAGENS	FACE ÀS RESTANTES TÉCNICAS Maior evidência de eficácia e segurança. Maior taxa de sucesso. FACE À CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO Evita o risco de reimplantação de células malignas. Não requer cirurgia.	FACE À CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES Permite manter a autonomia reprodutiva da mulher. Não exige gâmetas masculinos / parceiro. Pode ser usada quando há objeções legais/morais/éticas à CP de embriões. FACE À CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO Maior evidência de eficácia e segurança e taxas de sucesso. Evita o risco de reimplantação de células malignas. Não requer cirurgia.	FACE ÀS RESTANTES TÉCNICAS Permite manter a autonomia reprodutiva da mulher. Permite preservar a fertilidade em raparigas pré-púberes. Não exige estimulação hormonal/adiamento tratamentos. Permite preservar um número elevado de células germinais. Permite preservar a função hormonal ovárica e conceção natural. FACE À CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES Não exige gâmetas masculinos / parceiro.
DESvantagens	FACE ÀS RESTANTES TÉCNICAS Não respeita a autonomia reprodutiva da mulher. Problemas éticos/legais (lei portuguesa só contempla PMA para infertilidade; embriões excedentários/órfãos). FACE À CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO Exige adiamento do início dos tratamentos. Exposição a níveis elevados de estrogénios; pode ser reduzida usando estimulação com inibidores da aromatase. Não permite conceção natural (FIV/ICSI).	FACE À CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO Exige adiamento do início dos tratamentos. Exposição a níveis elevados de estrogénios, que pode ser reduzida usando estimulação com inibidores da aromatase. Não permite conceção natural (FIV/ICSI).	FACE ÀS RESTANTES TÉCNICAS Técnica experimental: a evidência médica publicada relativa aos riscos, benefícios, segurança e eficácia não é suficiente para a considerar como prática médica estabelecida.

FICHA TÉCNICA

Título

Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos

Autores

Cristina Miranda da Silva
Ana Teresa Almeida Santos

Design gráfico

Starfin brands

Produção

...

ISBN: 978-989-20-5468-1

Depósito Legal:

Tiragem:

Edição: 1ª Edição, Janeiro de 2015

O presente trabalho foi patrocinado por uma bolsa de investigação atribuída pela Liga Portuguesa Contra o Cancro.





**LIGA PORTUGUESA
CONTRA O CANCRO**



**CENTRO^{DE}
PRESERVAÇÃO
DA FERTILIDADE**

www.centropreservacaofertilidade.pt